

PCT

WELTOORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

11/98  
11/98

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/00148
A61K 33/32, 33/30, 33/06, 31/195		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 8. Januar 1998 (08.01.98)

(21) Internationales Aktenzeichen:	PCT/CH97/00252	(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ZW, ARIPO Patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(22) Internationales Anmeldedatum:	25. Juni 1997 (25.06.97)	
(30) Prioritätsdaten:	96110445.2 28. Juni 1996 (28.06.96) EP	
(34) Länder für die die regionale oder internationale Anmeldung eingereicht worden ist:	DE usw.	
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): IPR-INSTITUTE FOR PHARMACEUTICAL RESEARCH AG [CH/CH]; Lörracherstrasse 50, CH-4125 Riehen (CH).		Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.
(72) Erfinder; und		<i>need to know what of physio in disease</i>
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MEYER, Hans [CH/CH]; Baumliweg 18, CH-4125 Riehen (CH).		
(74) Anwalt: GOTH, Helmut; Erlensträsschen 63, CH-4125 Riehen (CH).		

(54) Title: DRUG PREPARATIONS, CONTAINING CREATINE WITH AT LEAST ONE SALT OF CALCIUM, MAGNESIUM, MANGANESE OR ZINC

(54) Bezeichnung: ARZNEIMITTELZUBEREITUNGEN, ENTHALTEND KREATIN MIT MINDESTENS EINEM SALZ VON CALCIUM, MAGNESIUM, MANGAN ODER ZINK

(57) Abstract

The invention relates to creatine in conjunction with at least one salt from the group of calcium, magnesium, manganese or zinc. Said creatine is suitable for therapeutic construction of the muscle mass with appropriate improvement of muscular functions and stamina, reduction in the recovery phase after physical strain and for a positive change in the ratio of the fat body mass to lean body mass. Said drug preparations are also suitable as a synthesis compound or for preliminary treatment in heart operations, for treatment of heart complaints, respiratory deficiencies, emphysemas, after operations or generally to eliminate states of deficiency and for substitution in periods of increased requirement, and for deficiency of nutrition, for fibromyalgia or for different types of myopathy and cachectic states.

(57) Zusammenfassung

Kreatin in Kombination mit mindestens einem Salz eines Metalls aus der Gruppe Calcium, Magnesium, Mangan oder Zink eignet sich zum therapeutischen Aufbau der Muskelmasse mit entsprechender Verbesserung der Muskelfunktionen und der Ausdauerfähigkeit, Verkürzung der Erholungsphase nach physischer Belastung sowie zur positiven Veränderung des Magemasse-/Fettmasse-Verhältnisses. Ebenfalls eignen sich diese Arzneimittelzubereitungen als Aufbaupräparat oder zur Vorbehandlung bei Herzoperationen, bei der Behandlung von Herzbeschwerden, Ateminsuffizienzen, Emphysemen, nach Operationen oder generell zur Behebung von Mangelzuständen und zur Substitution in Zeiten erhöhten Bedarfes sowie bei Unterernährung, bei Fibromyalgien oder bei verschiedenen Typen von Myopathien und kachektischen Zuständen.

R 62  
Kathrin  
W. Telsky

PTO 02-1337

German  
Document No. WO 98/00148

DRUG PREPARATIONS, CONTAINING CREATINE WITH AT LEAST ONE  
SALT OF CALCIUM, MAGNESIUM, MANGANESE OR ZINC

[Arzneimittelzubereitungen, enthaltend Kreatin mit  
mindestens  
einem Salz von Calcium, Magnesium, Mangan oder Zink]

Hans Meyer

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Washington, D.C.

January 2002

Translated by: Schreiber Translation, Inc.

Country : International

Document No. : WO 98/00148

Document Type : Patent Application

Language : German

Inventors : Hans Meyer

Applicant : Institute for Pharmaceutical Research AG

IPC : A61K 33/32, 33/30, 33/06,  
31/195

Application Date : June 25, 1997

Publication Date : January 8, 1998

Foreign Language Title : Arzneimittelzubereitungen,  
enthaltend Kreatin mit  
mindestens einem Salz von  
Calcium, Magnesium, Mangan  
oder Zink

English Title : DRUG PREPARATIONS CONTAINING  
CREATINE WITH A LEAST ONE SALT  
OF CALCIUM, MAGNESIUM,  
MANGANESE OR ZINC./<sup>1</sup>

## SPECIFICATION

This invention relates to medicinal preparation containing creatine in combination with at least one salt of a metal from the group of calcium, magnesium, manganese, or zinc and physiologically compatible process materials.

Creatine[N-amidinosarcosine; N-carbamimidoyl-N-methylglycine; N-(aminoiminomethyl)-N-methylglycine] is a natural substance that occurs predominantly in muscle tissue of vertebrate animals. Small quantities are contained in the blood and the brain.

Most of the creatine is present in the muscle in the form of creatine phosphate. Creatine phosphate plays an important role in the muscle as energy reservoir. Creatine phosphate and adenosine diphosphate (ADP) is generated in the muscle due to the influence of the enzyme creatinekinase adenosinetri-phosphate (ATP) and creatine. When the muscle is at rest the reaction takes place in the opposite direction. Intensive muscle contractions lead to the exhaustion of creatine phosphate deposit and thus to the known fatigue states.

Creatine is not synthesized in the muscle; it is transported

---

<sup>1</sup>Numbers in the margin indicate pagination in the foreign text

into the muscle via the blood circulation, partly after synthesis in the liver and pancreas and re-sorption in the kidney after the consumption of food. Creatine is secreted via the kidney in the form of creatinine. The separation of creatine and creatinine amount to 0.2 to 2 grams per day in case of normal body weight and depends on the physical stress. In response to physical labor the creatinine content in the urine rises considerably something that points to the increased need for creatine. A substitution of creatine to restore the energy deposit during the recovery phase is therefore indicated.

Various publications and patents describe creatine its preliminary physiological and also the metabolites as substances that are co-responsible in the build up of the muscle mass and thus the physical performance capacity. /2

For example German patent DE-A 1'692'506 claims a growth-promoting fodder characterized by a constant of phospho-creatinine. US-A 3,539,625 describes various salts of phospho-creatine to treat fatigue. EP 199'117 claims phospho-creatine as a affective constituent in a parenteral preparation for the protection of the myocardium during heart operations. EP 222'257 claims protection for phospho-creatine and its addition preparations for the treatment of heart ailments.

Patent WO 94/02127 discloses various studies that prove that creatine that do not have a therapeutic effect. One can of course achieve a slightly higher blood level but one cannot detect any measurable increase of creatine in the muscle. This finding is traced to the fact that the quantity of creatine supplied was too small. This is why patent WO 94/02127 claims the addition preparations with creatine to improve the muscle performance of mammals that contain at least 15 grams of creatine or 0.2 to 0.4 grams per kilogram of body weight as a daily dose. The additional preparations can additionally contain conventional nutrition constituents such as fats, carbohydrates, additional amino acids, electrolytes, trace elements and vitamins. The high daily doses of creatine to WO 94/02127 are intended to facilitate the increased absorption of creatine into the muscle tissue and less improve the muscle performance prevent or reduce muscle fatigue, manifestations, and shorten the recovery phase. One can also use the high doses of creatine for advance treatment prior to heart operations, in the treatment of heart complaints, respiratory insufficiencies, emphysema, after operations or generally in case of malnutrition, in the case of fibromyalgia, or in various types of myopathies.

/3

It was found that when one uses creatine in combination with at least one salt of a metal from the group of calcium, magnesium, manganese, or zinc. The creatine dose can be reduced quite

considerably without negatively influencing the positive effects that have just been described. Thus, by means of creatine in combination with at least one salt of a metal from the group calcium, magnesium, manganese, or zinc, one can achieve the same effects as described in patent WO 94/02127; although with the advantage that due to the considerably lower dosage of creatine the kidneys are less stressed by a lower creatinine secretion.

The invention thus relates to medicinal preparations containing creatine in combination with at least one salt of a metal from the group of calcium, magnesium, manganese, or zinc and physiologically inert process materials.

By a salt of a metal from the group of calcium, magnesium, manganese, or zinc we mean salts with inorganic or organic acids.

Suitable inorganic acids are hydrochloric acid, sulfuric acid, and phosphoric acid.

The suitable organic acids for instance include aliphatic acid and aromatic carboxylic acids. Particularly suitable for instance are acetic acid, citric acid, maleic acid, fumaric acid tartaric acid [acidity of wine] particularly glycerine phosphoric acid. Amino-acids capable of forming salt are also suitable.

Preferred salts of a metal from the group of calcium, magnesium, manganese, or zinc are for instance zinc acetate, magnesium acetate, manganese acetate, calcium glycero-phosphate, magnesium glycero-phosphate, calcium citrate and magnesium citrate.

Preferably the medicinal preparations contain creatine in combination with one or several salts of a metal from the group of calcium, magnesium, manganese, or zinc.

A medicinal preparation containing 1,000 mg of creatine can contain a salt from the group of the bivalent metals of calcium, magnesium, manganese, or zinc in following quantities:

	In the range of	preferred
Calcium	50-800 mg	100-400 mg
Magnesium	10-400 mg	20-200 mg
Manganese	0.05-4 mg	0.1-2 mg
Zinc	0.05-40 mg	0.1-20 mg

The invention based medicinal preparations can additionally contain other active substances or other important substances such as fats, carbohydrates, vitamins, additional electrolytes, and trace elements, amino-acids, peptides, proteins and the like. The content of these substances can vary within a wide range and can, for instance, among 1 to 50 percent by weight of the preparation.

The invention further more relates to the use of creatine in combination with at least one salt of a metal from the group of calcium, magnesium, manganese and or zinc in case of corresponding deficit states or during times of increased need as building substances or therapeutic active substances for development respectively restoration of the muscle mass and thus improved muscle performance and endurance, to shorten recovery phases of the physical stress and to reduce body fat deposits.

Creatine can also be used in combination with at least one salt of the metal from the group of calcium, magnesium, manganese, or zinc. For advanced treatment in case of heart operations, during the treatment of heart complaints, respiratory insufficiencies, emphysema, after operations, or generally in case of malnutrition, in case of fibromyalgia, or various types of myopathies and cachectic states. /5

The physiological effects of the at hand mentioned as described are contained in an adult weighing between 70 and 80 kilograms when the creatine is supplied in a dosage of 50 milligrams to 10 grams per day. A preferred dosage range is between 50 milligrams and 5 grams of creatine per day. Particularly preferred is a dosage of 1 gram to 3 grams per day. The dosage can be administered in one single application or in two to three applications per day.

Creatine in combination with at least one salt of a metal from

the group of calcium, magnesium, manganese, or zinc is suitable in corporation into all the usual forms of presentation that are suitable for the mentioned fields of use or indications or groups of indications. Such forms of presentation for example are tablets, coated tablets, capsules, or other solid medicinal preparations, single-layer or multi-layer solid, medicinal preparations that are decomposed in the stomach juice, that ensure a delayed or gradual release of the active substance, pellets or capsules or solid medicinal preparations that are pressed and that are release immediately or in a delayed manner and that resist stomach juice, solutions or suspensions of the active substances in soft gelatin capsules or hard gelatin capsules or other coatings sealed according to special methods, forms that are soluble or that can be suspended in water or other beverages such as for example effervescent tablets, granular effervescent substances, solution tablets and granular solutions substances, liquids medicinal preparations such as drops or syrups for ingestion as concentrate or diluted in water or other beverages preparations for transdermal application such as for example plasters, gels, creams, and ointments that contain a carrier, liquid forms of presentation for injection and infusion, suppositories for rectal application.

References given to solid forms of administration such as tablets, coated tablets, capsules, effervescent tablets, granular substances, or suppositories, liquid preparations, such as

solutions or suspensions as well as semi-solid forms such as paste.

The invention also relates to a process for the production of medicinal preparations characterized in that one mixes in the known manner an effective quantity of creatine in combination with at least one salt of a metal from the group calcium, magnesium, manganese, and/or zinc together with other substances such as fats, carbohydrates, vitamins, addition electrolytes and trace elements, amino-acids, peptides, or proteins, and that one fashions them in a form of presentation that is suitable for practical use by pressing granulation, filling it into capsules or mixing with ointment foundations.

/6

Convention methods of mixing, granulation, coating, solution, or lyophilization can be employed in the production of the medicinal preparations.

Medicinal preparations for oral application are obtained for instance by combining the active substance with solid carrier substances possibly granulating the resulted mixture and if desired or necessary after adding suitable process materials processing the mixture or granular substance to form tablets or coated tablet cores.

Suitable carrier substances in particular are fillers such as sugar for example lactose, saccharose, mannite, or sorbite cellulose preparations and/or calcium phosphate for instance tri-calcium-phosphate or calcium hydrogen phosphate furthermore bonding

agents, such as starch paste, using for instance corn, wheat, rice, or potatoes starch, gelatins, tragacanth, methy-cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose, sodium carboxymethyl cellulose and/or polyvinyl pyrrolidone and/or when desirable disintergrants such as the above-mentioned starches further more carbo-xymethyl starch cross-linked polyvinyl pyrrolidone, agar alginic acid or a salt there of such as sodium alginate. The following are primary suitable as processed materials: flow regulation agents and lubricating agents such as for instance silicic acid, silicon dioxide, talc, stearic acid or salts there of such as magnesium or calcium stearate and/or polyethylene glycol.

Other orally usable medicinal preparations are hard capsules consisting of gelatins as well as soft closed capsules consisting of gelatins and a softening agent such as glycerine or sorbitol. The hard capsules can contain the active substance in the form of a granular substance for example in a mixture with fillers such as lactose, bonding agents, such as starches and/or slip additives such as talc or magnesium stearate and possibly stabilizers. In soft capsules the active substance is preferably dissolved or suspended in suitable liquids such as fatty oils, paraffin oil or polyethylene-glycols and here one can also add stabilizers. /7

In a preferred embodiment one mixes natural amino-acid mixtures such as gelatins, with water (in place of water one can

also use glycerine or sorbitol) where upon one heats in a water-bath at about 70°C and are enriched with selected amino-acids and amino-acid derivatives such as for example creatine and/or carnitine. The mixture is condensed until one gets a rubber-like mass. The mass is dried at about 80°C in a vacuumed drying chamber and then pulverized. The powder is suitable as amino-acid addition for filling into capsules or to press into tablets.

Suitable for parenteral administration are primarily aqueous solutions of the claimed active substance combinations in a water-soluble form as well as a suspensions such as corresponding oily suspension whereby one uses suitable lipophile solvents or vehicles such as fatty oils for example sesame oil or fatty acid esters for instance ethyoleate or triglycerides or aqueous suspensions that contain viscosity increasing substances for instance sodium carboxymethyl-cellulose sorbite and/ or dextrane and possibly stabilizers.

A gelatin (see above) that is up-concentrated natural amino-acids and amino acid derivatives such as for example creatine and/or carmitin or several of the above-mentioned bivalent electrolytes, can be dissolved in water and in that way one can make a parenterale or intravenous injection solution./8

A typical composition of a medicinal preparation can look something like this:

Creatine	10-90 percent by weight
Salt	1-50 percent by weight
Process materials	10-89 percent by weight

The optimal dosage of the active substance combination depends on the particular practical use, the body weight, the age, and the individual condition of the consumer or patient. For oral, parenteral or rectal application, one finds preferably suitable those medication preparations that contain 10 milligrams to 9 grams (9 grams corresponding to the initial dose) of creatine and combination with at least one salt of a metal from the group of calcium, magnesium, manganese, or zinc per unit that can be consume once or several times a day depending on the need or according to the indications of the doctor.

The following can be said regarding the low doses of creatine in combination with at least one salt of a metal from the group of calcium, magnesium, manganese, or zinc: a placebo or a verum was administered to two groups of physically active male test subjects in a orienting clinical placebo-controlled preliminary examination.

The placebo preparation contains zinc, manganese as well as magnesium in the form of acetate salt, cholesterol, citric acid, lactose, sugar, polyvinyl-pyrrolidone polysorbate and lemon aroma.

The verum preparation in addition contain 3.4 gram creatine H<sub>2</sub>O and 2.0 grams calcium clycero-phosphate 2 H<sub>2</sub>O per administration dose. Both medicinal preparations were available as granular

substances packaged in bags for disillusion or suspension in water or other beverages. During the first week, the test subjects in the verum group, three times a day were given an administration dose that is to say overall a daily dose of about 9 grams creatine while the test subjects in the placebo group, were given the placebo preparation, three times a day. Then the test subjects in the verum group, over a period of 5 weeks, received a maintenance dose of one bag once a day that is to say a total daily dose of about 3 grams creatine, while the test subjects in the placebo group were given the placebo preparation once a day for three weeks. /9

Immediately prior to the administration of the medicinal preparations, a 2, 4 and 6 weeks thereafter (6 weeks only for the verum group) blood samples were taken from the test subjects and a so-called biagram was prepared (analyzed with BIAAKERN/FRESENIUS BC3GERM 1.1). In the bloodwork we determined essential parameters such as sodium, potassium, calcium, phosphate, iron, bilirubin, uric acid, urea, creatinine, protein total, albumin, albumin globulin quotient, GOT, GPT, gamma-GT, alkaline, phosphatase, cholinesterase, lactate dehydrogenase, amylase, cholesterine and testosterone. For the biagram we determine the values for total body water, parts of intra-cellular, extra-cellular body water, lean mass, fat portion, body cell mass, lean mass/fat ratio, body mass index, as well as body cell mass.

It was now found that all values - with the exception of the lean mass, the fat mass, as well as the lean mass/fat mass ratio - remained unchanged or almost unchanged in the placebo group. On the other hand the three mentioned parameters changed quite clearly in the verum group: the lean mass increased while the fatty mass was reduced which meant that the lean mass/fatty mass ratio also changed. The percentage changes are compiled in tables one to three. This discovery is all the more astonishing, as the test subject, even prior to the study were in a state of optimum performance capacity and the that this state with identical lifestyles could be further increased.

/10

Table 1

Percentage increase of lean mass (t=0 is 0%)

Weight	Verum average	Placebo average
0	0%	0%
2	+ .68%	+ .39%
4	+1.92%	+0.41%
6	+2.04%	---

Table 2

Percentage decrease in fatty mass (t=0 is 0%)

Weight	Verum average	Placebo average
0	0%	0%
2	-5.28%	+3.37%
4	-15.50%	-3.54%
6	-15.60%	----

Table 3

Percentage increase of lean mass in relation to the fatty mass  
(t=0 is 0%)

Weight	Verum average	Placebo average
0	0%	0%
2	+6.66%	+ .44%
4	+22.76%	+4.32%
6	+21.16%	---

/11

The invention at hand is further illustrated by the following examples.

Avicel PH 102 (micro-crystalline cellulose; FMC Corp.), Explotab (sodium starch glycolate; Mendell, Patterson, New York), sylloid 244 (silica-gel; W.R. Grace/Davison Chemical Div., Baltimore), Cutina HR (wax mixture ethoxylierte ester; Henkel), Polysorbat 80 (Poly-oxyethylensorbitanester, ICI), kollidon K30 (poly-vinylpyrrolidone or PVP, BASF, U.K.), and lemon aroma 74940-51 (mixture of natural aromas with maltodextrine and sugar;

Givaudan, Switzerland), are commercially available products.

Temperature is a given in degrees centigrade.

Example 1: solid solution of creatine and carnitine

Production of a solid solution of creatine and carnitine:

Creatine                15 grams

Carnitine               15 grams

Gelatins               30 grams

Water, dist.           500 milliliters

All contained substances are placed in the rotation evaporator (Rotavapor, Büchi) they are dissolved at step 4 in a waterbath at 70°C and they are then concentrated until one gets a rubber-like mass. The mass is placed in a mortar. It is dried in the vacuum drying chamber at about 80°C and it is then ground up.

Example 2: tablets

Tablets containing 100 mg creatine, H<sub>2</sub>O and 10 mg Mn-acetate 4H<sub>2</sub>O can be made as follows:

Composition for 1 or 1000 tablets:

/12

	Mg/tablet	g/1,000 tablets
Creatine H2O	100.0	100.0
Mn-acetate-4 H2O	10.0	10.0
Avicel PH 102	17.3	17.3
Explotab	10.1	10.1
Kollidon K30	6.0	6.0
Syloid 244	0.6	0.6
Cutina HR	1.0	1.0
Total	145.0	145.0

Creatine, Mn-acetate, avicel and explatab are mixed

homogeneously with in 10 minutes, they are ground through a screen (710  $\mu\text{m}$ ) and they are once again mixed thoroughly. The PVP is added as a 20% solution, the mixture is stirred thoroughly and then

ground through a screen (710  $\mu\text{m}$ ). The moist granule substance is dried in a drying chamber over a period of 5 hours at 45°C and is then screened again (710  $\mu\text{m}$ ). Syloid and cutina are mixed homogeneously, they are screened (710  $\mu\text{m}$ ) and they are homogeneously mixed with the dried granular substance. The finished granular substance is pressed into tablets (tablet weight: 145mg).

Example 3: Granular substance for drinking

A granular substance for dissolution or suspension in water or other beverages can be made as follow:

Composition for 1 bag at 15 grams of granular substance for drinking (=1 administration dose) or 40 bags (=600 grams granular substance).

	Mg/bags	G/40 bags
Zn-acetate 2H <sub>2</sub> O	100.6	4.024
Mn-acetate 4H <sub>2</sub> O	44.6	1.784
Mg-acetate 4H <sub>2</sub> O	1763.1	70.524
Glycerine Phosphate 2H <sub>2</sub> O, Ca salt	2000.0	80.000
Creatine H <sub>2</sub> O	3400.0	136.000
Lactose H <sub>2</sub> O	611.9	24.476
Citric acid	1200.0	48.000
sugar	4800.0	192.000
Kollidon K 30	412.5	16.500
Polysorbat 80	275.0	11.000
Lemon aroma	392.3	15.692
Total	15000.0	600.000

/13

Granulation solution: 82.5 grams isopropanol and 11.0 grams Polysorbat 80 and they are mixed. 16.5 grams of kollidon K30 are dissolved there in.

Active substance granulate: Zn-acetate, Mn-acetate, Ca-glycerine, phosphate, creatine, lactose citric acid and sugar are weighed in according the recipe, they are mixed for 5 minutes. They are screened (1 mm) and then they are mixed for another 5 minutes. Next, 110 grams of granulation solution are added in a thin jet

while mixing so that the preparation will be uniformly moistened. The moist mixture is screened (1 mm) and is dried for 3 hours and 45°C. After drying, one screens (1 mm) again.

Drinking granulate: The active substance granulate is homogeneously mixed with lemon aroma and is poured into bags.

/14

CLAIMS

1. Medicinal preparations containing creatine in combination with at least one salt of a metal from the group of calcium, magnesium, manganese, or zinc and physiologically compatible process materials.

2. Medicinal preparations according to claim 1 characterized in that the salts are formed with inorganic or organic acids.

3. Medicinal preparations according to claim 1 characterized in that the salts are formed with hydrochloric acid, sulfuric acid, or phosphoric acid.

4. Medicinal preparations according to claim 1 characterized in that the salts are formed with acetic acid, citric acid, maleic acid, fumaric acid, glycerine phosphoric acid or acidity of wine.

5. Medicinal preparations according to one of claims 1 B 4 characterized in that they contain 10 B 90 percent by weight of creatine.

6. Use of a medicinal preparation according to one of claims 1 B 5 characterized in that a dosage of 50 milligrams to 10 grams of creatine per day is applied.

7. Use of a medicinal preparation according to one of claims 1 B 5 characterized in that a dosage of 100 milligrams to 5 grams of creatine per day is applied.

8. Use of a medicinal preparation according to one of claims 1 B 5 characterized in that a dosage of 1 gram to 3 grams of creatine per day is applied.

/15

9. Use of a medicinal preparation according to one of claims 1 B 5 for building up the skeleton muscle tones and the improvement of the physical performance capacity and the endurance. Thus, also shortening the recover phases of physical stress after post-operative muscle atrophy in case of myopathies and as well as the positive change of the lean mass/fatty mass ratio.

10. Use of a medicinal preparation according to one of claims 1 B 5 for prior treatment in case of and during heart operations, during the treatment of heart complains, respiratory insufficiencies, emphysema, after operations are generally in case of malnutrition or in case of fibromyalgias.

11. Use of a medicinal preparation according to one of claims 1 B 5 containing essential food constituents for the purpose of correcting corresponding deficits states as well as during times of

increased demand due to extra ordinary physical stresses or sickness states.

12. Method for the production of a medicinal preparation according to one of claims 1 B 5 characterized in that one mixes creatine in combination with at least one salt of a metal of the group calcium, magnesium, manganese or zinc together with a physiologically compatible process substance and possibly with another active substance or with other important substances such as fats, carbohydrates, vitamins, electrolytes, trace elements, amino-acids, peptides, or proteins in the known manner and that one puts them in a form of presentation in keeping with a practical use by pressing granulation, filling into capsules, or mixing with gel or ointment foundation for transdermal application.

PCT

WELTOORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <b>A61K 33/32, 33/30, 33/06, 31/195</b>		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 98/00148</b>  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: <b>8. Januar 1998 (08.01.98)</b>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/CH97/00252</b></p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: <b>25. Juni 1997 (25.06.97)</b></p> <p>(30) Prioritätsdaten: <b>96110445.2 28. Juni 1996 (28.06.96) EP</b> (34) Länder für die die regionale oder internationale Anmeldung eingereicht worden ist: <b>DE usw.</b></p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): IPR-INSTITUTE FOR PHARMACEUTICAL RESEARCH AG [CH/CH]; Lörracherstrasse 50, CH-4125 Riehen (CH).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MEYER, Hans [CH/CH]; Bäumliweg 18, CH-4125 Riehen (CH).</p> <p>(74) Anwalt: GOTTH, Helmut; Erlensträsschen 63, CH-4125 Riehen (CH).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, ZW, ARIPO Patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p>	
<p>(54) Titel: DRUG PREPARATIONS, CONTAINING CREATINE WITH AT LEAST ONE SALT OF CALCIUM, MAGNESIUM, MANGANESE OR ZINC</p> <p>(54) Bezeichnung: ARZNEIMITTELZUBEREITUNGEN, ENTHALTEND KREATIN MIT MINDESTENS EINEM SALZ VON CALCIUM, MAGNESIUM, MANGAN ODER ZINK</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to creatine in conjunction with at least one salt from the group of calcium, magnesium, manganese or zinc. Said creatine is suitable for therapeutic construction of the muscle mass with appropriate improvement of muscular functions and stamina, reduction in the recovery phase after physical strain and for a positive change in the ratio of the fat body mass to lean body mass. Said drug preparations are also suitable as a synthesis compound or for preliminary treatment in heart operations, for treatment of heart complaints, respiratory deficiencies, emphysemas, after operations or generally to eliminate states of deficiency and for substitution in periods of increased requirement, and for deficiency of nutrition, for fibromyalgia or for different types of myopathy and cachectic states.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Kreatin in Kombination mit mindestens einem Salz eines Metalls aus der Gruppe Calcium, Magnesium, Mangan oder Zink eignet sich zum therapeutischen Aufbau der Muskelmasse mit entsprechender Verbesserung der Muskelfunktionen und der Ausdauerfähigkeit, Verkürzung der Erholungsphase nach physischer Belastung sowie zur positiven Veränderung des Magermasse-/Fettmasse-Verhältnisses. Ebenfalls eignen sich diese Arzneimittelzubereitungen als Aufbaupräparat oder zur Vorbehandlung bei Herzoperationen, bei der Behandlung von Herzbeschwerden, Atmungsinsuffizienzen, Emphysemen, nach Operationen oder generell zur Behebung von Mangelzuständen und zur Substitution in Zeiten erhöhten Bedarfes sowie bei Unterernährung, bei Fibromyalgien oder bei verschiedenen Typen von Myopathien und kachektischen Zuständen.</p>			

**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swariland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

**Beschreibung**

ARZNEIMITTELZUBEREITUNGEN, ENTHALTEND KREATIN MIT MINDESTENS EINEM SALZ VON CALCIUM, MAGNESIUM, MANGAN ODER ZINK

- 5 Die Erfindung betrifft Arzneimittelzubereitungen, enthaltend Kreatin in Kombination mit mindestens einem Salz eines Metalls aus der Gruppe Calcium, Magnesium, Mangan oder Zink und physiologisch verträgliche Hilfsstoffe.

Kreatin [N-Amidinosarkosin; N-Carbamimidoyl-N-methylglycin; N-(Aminooimino-  
10 methyl)-N-methylglycin] ist eine natürliche, vorwiegend im Muskelgewebe der  
Wirbeltiere vorkommende Substanz. Geringe Mengen sind im Blut und Gehirn  
enthalten.

Im Muskel liegt der grössere Teil von Kreatin als Kreatinphosphat vor. Kreatin-  
15 phosphat spielt im Muskel als Energiespeicher eine wichtige Rolle. Im arbeiten-  
den Muskel entsteht Kreatinphosphat und Adenosindiphosphat (ADP) unter Ein-  
fluss des Enzyms Kreatinkinase Adenosintriphosphat (ATP) und Kreatin. Bei ru-  
hendem Muskel verläuft die Reaktion in umgekehrter Richtung. Intensive Muskel-  
kontraktionen führen zur Erschöpfung der Kreatinphosphat-Depots und damit zu  
20 den bekannten Ermüdungszuständen.

Kreatin wird nicht im Muskel synthetisiert; es wird über die Blutbahn, teils nach  
Synthese in der Leber und Pankreas und Rückresorption in der Niere, teils nach  
Nahrungsaufnahme, in den Muskel transportiert. Kreatin wird als Kreatinin über  
25 die Niere ausgeschieden. Die Ausscheidung von Kreatin als Kreatinin beträgt bei  
normalem Körpergewicht 0,2 bis 2 g pro Tag und ist abhängig von der physischen  
Belastung. Bei körperlicher Arbeit steigt der Kreatiningehalt im Urin stark an, was  
auf den erhöhten Bedarf an Kreatin hinweist. Eine Substitution von Kreatin zur  
Wiederherstellung der Energiedepots während der Erholungsphase ist deshalb  
30 angezeigt.

In diversen Publikationen und Patentschriften wurde Kreatin, seine physiologi-  
schen Vorstufen und auch die Metaboliten als mitverantwortliche Substanzen

beim Aufbau der Muskelmasse und damit der physischen Leistungsfähigkeit beschrieben.

- So wird zum Beispiel in der deutschen Patentschrift DE-A 1'692'506 ein wachstumsförderndes Futtermittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an Phosphokreatinin, beansprucht. US-A 3'539'625 beschreibt diverse Salze von Phosphokreatin zur Behandlung von Müdigkeit. In der EP 199'117 wird Phosphokreatin als wirksamer Bestandteil in einer parenteralen Zubereitung für den Schutz des Myokards während Herzoperationen beansprucht, und in der EP 222'257 wird Phosphokreatin und seine Arzneimittelzubereitungen für die Behandlung von Herzkrankheiten unter Schutz gestellt.

- In der Patentschrift WO 94/02127 werden verschiedene Studien offenbart, die belegen, dass Kreatin keine therapeutische Wirkung hat. Ein leicht erhöhter Blutspiegel kann zwar erzielt werden, jedoch keine messbare Zunahme von Kreatin im Muskel. Dieser Befund wird darauf zurückgeführt, dass die zugeführte Menge Kreatin zu gering war. Aus diesem Grunde werden in der Patentschrift WO 94/02127 Arzneimittelzubereitungen mit Kreatin zur Verbesserung der Muskelleistung von Säugetieren beansprucht, die als tägliche Dosis mindestens 15 g Kreatin, oder 0,2 bis 0,4 g pro Kilo Körpergewicht, enthalten. Die Arzneimittelzubereitungen können zusätzlich konventionelle Nahrungsbestandteile wie Fette, Kohlenhydrate, weitere Aminosäuren, Elektrolyte, Spurenelemente und Vitamine enthalten. Die hohen täglichen Dosen an Kreatin sollten gemäss WO 94/02127 dazu dienen, durch einen deutlich erhöhten Blutspiegel, die vermehrte Aufnahme von Kreatin in das Muskelgewebe zu ermöglichen und dadurch die Muskelleistung zu verbessern, muskuläre Ermüdungserscheinungen zu verhindern bzw. zu reduzieren und die Erholungsphase zu verkürzen. Auch können die hohen Dosen Kreatin zur Vorbehandlung bei Herzoperationen, bei der Behandlung von Herzbeschwerden, Atmungsinsuffizienzen, Emphysemen, nach Operationen oder generell bei Unterernährung, bei Fibromyalgien oder bei verschiedenen Typen von Myopathien eingesetzt werden.

- Es wurde nun gefunden, dass bei Verwendung von Kreatin in Kombination mit mindestens einem Salz eines Metalls aus der Gruppe Calcium, Magnesium, Mangan oder Zink, die Kreatindosis wesentlich reduziert werden kann, ohne dass die eben beschriebenen positiven Effekte negativ beeinflusst werden. Somit werden
- 5 durch Kreatin in Kombination mit mindestens einem Salz eines Metalls aus der Gruppe Calcium, Magnesium, Mangan oder Zink die gleichen Wirkungen erzielt wie in der Patentschrift WO 94/02127 beschrieben, jedoch mit dem Vorteil, dass durch die erheblich geringere Dosierung von Kreatin die Nieren durch eine niedrigere Kreatinin-Ausscheidung weniger belastet werden.
- 10 Die Erfindung betrifft somit Arzneimittelzubereitungen, enthaltend Kreatin in Kombination mit mindestens einem Salz eines Metalls aus der Gruppe Calcium, Magnesium, Mangan oder Zink und physiologisch inerte Hilfsstoffe.
- 15 Unter einem Salz eines Metalls aus der Gruppe Calcium, Magnesium, Mangan oder Zink sind Salze mit anorganischen oder organischen Säuren zu verstehen.
- Geeignete anorganische Säuren sind zum Beispiel Salzsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure.
- 20 Zu den geeigneten organischen Säuren gehören zum Beispiel aliphatische und aromatische Carbonsäuren. Besonders geeignet sind zum Beispiel Essigsäure, Citronensäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure, insbesondere Glycerinphosphorsäure und dgl. Ebenfalls geeignet sind zur Salzbildung befähigte Aminosäuren.
- 25 Bevorzugte Salze eines Metalls aus der Gruppe Calcium, Magnesium, Mangan oder Zink sind beispielsweise Zinkacetat, Magnesiumacetat, Manganacetat, Calciumglycerophosphat, Magnesiumglycerophosphat, Calciumcitrat und Magnesiumcitrat.

Bevorzugt enthalten die Arzneimittelzubereitungen Kreatin in Kombination mit einem oder mehreren Salzen eines Metalls aus der Gruppe Calcium, Magnesium, Mangan oder Zink.

- 5 Eine Arzneimittelzubereitung, enthaltenden 1'000 mg Kreatin, kann ein Salz aus der Gruppe aus der Gruppe der zweiseitigen Metalle Calcium, Magnesium, Mangan oder Zink in folgenden Mengen enthalten:

	im Bereich von	bevorzugt
Calcium:	50 - 800 mg	100 - 400 mg
10 Magnesium:	10 - 400 mg	20 - 200 mg
Mangan	0,05 - 4 mg	0,1 - 2 mg
Zink	0,05 - 40 mg	0,1 - 20 mg

- Die erfindungsgemässen Arzneimittelzubereitungen können zusätzlich andere Wirkstoffe oder sonstige wichtige Substanzen wie Fette, Kohlenhydrate, Vitamine, weitere Elektrolyte und Spurenelemente, Aminosäuren, Peptide, Proteine und sonstiges enthalten. Der Gehalt dieser Stoffe kann in einem breiten Bereich variieren und beispielsweise 1 bis 50 Gewichtsprozent der Zubereitung betragen.
- 15 Die Erfindung betrifft desweiteren die Verwendung von Kreatin in Kombination mit mindestens einem Salz eines Metalls aus der Gruppe Calcium, Magnesium, Mangan oder Zink bei entsprechenden Mangelzuständen oder in Zeiten erhöhten Bedarfs als Aufbaustoffe oder therapeutische Wirkstoffe zur Entwicklung, respektive Wiederherstellung der Muskelmasse und damit verbesserter Muskel- und Aus-
- 20 dauerleistung, zur Verkürzung der Erholungsphasen nach physischer Belastung sowie zum Abbau von Körperfettdepots. Ebenfalls kann Kreatin in Kombination mit mindestens einem Salz eines Metalls aus der Gruppe Calcium, Magnesium, Mangan oder Zink zur Vorbehandlung bei Herzoperationen, bei der Behandlung von Herzbeschwerden, Atmungsinsuffizienzen, Emphysemen, nach Operationen
- 25 oder generell bei Unterernährung, bei Fibromyalgien oder bei verschiedenen Typen von Myopathien und kachektischen Zuständen eingesetzt werden.
- 30

Die beschriebenen physiologischen Effekte der vorliegenden Erfindung werden bei einem Erwachsenen von 70 - 80 kg erreicht, wenn das Kreatin in einer Dosierung von 50 mg bis 10 g pro Tag appliziert wird. Ein bevorzugter Dosierungsbereich liegt zwischen 50 mg und 5 g Kreatin pro Tag. Besonders bevorzugt ist eine

5 Dosierung von 1 g bis 3 g pro Tag. Die Dosierung kann in einer einzigen oder in zwei bis drei Applikationen pro Tag erfolgen.

Kreatin in Kombination mit mindestens einem Salz eines Metalls aus der Gruppe Calcium, Magnesium, Mangan oder Zink eignet sich zur Einarbeitung in alle für

10 die genannten Anwendungsgebiete oder Indikationen oder Indikationsgruppen geeigneten üblichen Darreichungsformen. Solche Darreichungsformen sind beispielsweise im Magensaft zerfallende Tabletten, Dragées, Kapseln oder andere feste Arzneimittelzubereitungen, ein- oder mehrschichtige feste Arzneimittelzubereitungen, die eine verzögerte oder stufenweise Wirkstofffreisetzung gewährleisten, Pellets in Kapseln oder gepresst mit sofortiger oder verzögerter Freisetzung, magensaftresistente feste Arzneimittelzubereitungen, Lösungen oder Suspensions der Wirksubstanzen in Weichgelatinekapseln oder nach speziellen Methoden versiegelten Hartgelatinekapseln oder andere Umhüllungen, in Wasser oder anderen Getränken lösliche oder suspendierbare Formen, wie zum Beispiel Brause-

15 tabletten, Brausegranulate, Lösungstabletten und Lösungsgranulate, flüssige Arzneimittelzubereitungen wie Tropfen oder Sirupe zur Einnahme als Konzentrat oder verdünnt in Wasser oder anderen Getränken, Zubereitungen zur transdermalen Applikation, wie z.B. Pflaster, Gele, Crèmes und Salben, die einen Carrier enthalten, flüssige Darreichungsformen zur Injektion und Infusion, Suppositorien

20 zur rektalen Applikation.

Bevorzugt sind feste Verabreichungsformen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Brausetabletten, Granulate oder Suppositorien, flüssige Zubereitungen wie Lösungen oder Suspensionen sowie halbfeste Formen wie Pasten.

30 Die Erfindung betrifft ebenfalls ein Verfahren zur Herstellung der Arzneimittelzubereitungen, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man eine wirksame Menge von Kreatin in Kombination mit mindestens einem Salz eines Metalls aus der

- Gruppe Calcium, Magnesium, Mangan oder Zink zusammen mit einem physiologisch verträglichen Hilfsstoff und gegebenenfalls mit einem anderen Wirkstoff oder mit anderen wichtigen Substanzen wie Fette, Kohlenhydrate, Vitamine, weitere Elektrolyte und Spurenelemente, Aminosäuren, Peptide oder Proteine, in an
- 5 sich bekannter Weise mischt und durch Verpressen, Granulieren, Abfüllen in Kapseln oder Versetzen mit Salbengrundlagen in eine der Anwendung gerechte Darreichungsform bringt.
- Bei der Herstellung der Arzneimittelzubereitungen können konventionelle Misch-,
- 10 Granulier-, Dragier-, Lösungs- oder Lyophilisierungsverfahren zur Anwendung kommen.
- Arzneimittelzubereitungen zur oralen Anwendung werden beispielsweise erhalten, indem man den Wirkstoff mit festen Trägerstoffen kombiniert, das erhaltene Ge-
- 15 misch gegebenenfalls granuliert, und das Gemisch oder Granulat, falls gewünscht oder notwendig, nach Zugabe geeigneter Hilfsstoffe zu Tabletten oder Dragée-Kernen verarbeitet.
- Geeignete Trägerstoffe sind insbesondere Füllstoffe, wie Zucker, zum Beispiel
- 20 Lactose, Saccharose, Mannit oder Sorbit, Cellulosepräparate und/oder Calciumphosphate, zum Beispiel Tricalciumphosphat oder Calciumhydrogenphosphat, ferner Bindemittel, wie Stärkekleister unter Verwendung von zum Beispiel Mais-, Weizen-, Reis- oder Kartoffelstärke, Gelatine, Tragant, Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon, und/oder, wenn erwünscht, Sprengmittel, wie die obengenannten Stärken, ferner Carboxymethylstärke, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Agar, Alginäsüre oder ein Salz davon, wie Natriumalginat. Als Hilfsmittel eignen sich in erster Linie Fliessregulier- und Schmiermittel, zum Beispiel Kieselsäure, Siliziumdioxid, Talk, Stearinsäure oder Salze davon, wie Magnesium- oder Calciumstearat, und/oder
- 25 30 Polyethylenglykol.

Weitere, oral anwendbare Arzneimittelzubereitungen sind Steckkapseln aus Gelatine, sowie weiche, geschlossene Kapseln aus Gelatine und einem Weichma-

cher, wie Glycerin oder Sorbitol. Die Steckkapseln können den Wirkstoff in Form eines Granulats, zum Beispiel im Gemisch mit Füllstoffen, wie Lactose, Bindemitteln, wie Stärken, und/oder Gleitmitteln, wie Talk oder Magnesiumstearat, und gegebenenfalls Stabilisatoren enthalten. In weichen Kapseln ist der Wirkstoff vor-  
5 zugsweise in geeigneten Flüssigkeiten, wie fetten Ölen, Paraffinöl oder flüssigen Polyethylenglykolen, gelöst oder suspendiert, wobei ebenfalls Stabilisatoren zu-  
gefügt sein können.

In einer bevorzugten Ausführungsform werden natürliche Aminosäuregemische,  
10 wie beispielsweise Gelatine, mit Wasser versetzt (anstelle von Wasser kann auch Glycerin oder Sorbitol verwendet werden), danach im Wasserbad bei ca. 70°C erwärmt und ausgewählten Aminosäuren und Aminosäurenderivate, wie beispielsweise Kreatin und/oder Carnitin angereichert. Das Gemisch wird eingedampft, bis eine gummiartige Masse entstanden ist. Die Masse wird bei ca. 80°C  
15 im Vakuum-Trockenschrank getrocknet und danach pulverisiert. Das Pulver eignet sich als Aminosäuren-Zusatz zur Abfüllung in Kapseln oder zum Verpressen zu Tabletten.

Zur parenteralen Verabreichung eignen sich in erster Linie wässrige Lösungen  
20 der beanspruchten Wirkstoffkombinationen in wasserlöslicher Form, ferner Suspensionsen, wie entsprechende ölige Injektionssuspensionen, wobei man geeignete lipophile Lösungsmittel oder Vehikel, wie fette Öle, zum Beispiel Sesamöl, oder Fettsäureester, zum Beispiel Ethyoleat oder Triglyceride, verwendet, oder wässrige Injektionssuspensionen, welche Viskositätserhöhende Stoffe, zum Beispiel  
25 Natriumcarboxymethylcellulose, Sorbit und/oder Dextran und gegebenenfalls auch Stabilisatoren enthalten.

Eine mit natürlichen Aminosäuren und Aminosäurenderivaten, wie beispielsweise Kreatin und/oder Carnitin, aufkonzentrierte Gelatine (siehe vorstehend) in Kombination mit einem oder mehreren der oben genannten zweiwertigen Elektrolyte kann in Wasser gelöst und so eine parenterale bzw. intravenöse Injektionslösung hergestellt werden.  
30

Eine typische Zusammensetzung einer Arzneimittelzubereitung kann wie folgt aussehen:

Kreatin:	10 - 90 Gewichtsprozent
Salz:	1 - 50 Gewichtsprozent
5 Hilfsstoffe:	10 - 89 Gewichtsprozent

- Die optimale Dosierung der Wirkstoffkombination hängt von der Applikationsanwendung, dem Körpergewicht, Alter und dem individuellen Zustand des Konsumenten oder Patienten ab. Zur oralen, parenteralen oder rektalen Applikation eignen sich vorzugsweise Arzneimittelzubereitungen mit 10 mg bis 9 g (9 g entspricht der Initialdosis) Kreatin in Kombination mit mindestens einem Salz eines Metalls aus der Gruppe Calcium, Magnesium, Mangan oder Zink pro Einheit, die ein- oder mehrmals täglich, je nach Bedarf oder nach Angabe des Arztes, eingenommen werden können.
- 15 Zur Wirksamkeit von verhältnismässig niedrigen Dosen von Kreatin in Kombination mit mindestens einem Salz eines Metalls aus der Gruppe Calcium, Magnesium, Mangan oder Zink kann folgendes angemerkt werden: In einer orientierenden klinischen placebo-kontrollierten Voruntersuchung wurden an zwei Gruppen physisch aktiven, männlichen Probanden entweder ein Placebo- oder ein Verumpräparat verabreicht. Das Placebopräparat enthielt Zink, Mangan sowie Magnesium in der Form des Acetatsalzes, Cholesterin, Zitronensäure, Lactose, Zucker, Polyvinylpyrrolidon, Polysorbat 80 und Zitronenaroma. Das Verumpräparat enthielt zusätzlich 3,4 g Kreatin·H<sub>2</sub>O und 2,0 g Calcium-Glycerophosphat ·2H<sub>2</sub>O pro Verabreichungsdosis. Beide Arzneimittelzubereitungen lagen als Granulate, in Sachets verpackt, zum Auflösen oder Suspendieren in Wasser oder sonstigen Getränken vor. Während der ersten Woche erhielten die Probanden in der Verumgruppe dreimal täglich eine Verabreichungsdosis, d.h. insgesamt eine tägliche Dosis von ca. 9 g Kreatin, während man den Probanden der Placebogruppe dreimal täglich das Placebopräparat verabreichte. Anschliessend erhielten die Probanden in der Verumgruppe während 5 Wochen eine Erhaltungsdosis von einmal täglich 1 Sachet, d.h. insgesamt eine tägliche Dosis von ca. 3 g Kreatin, während

den Probanden in der Placebogruppe während 3 Wochen einmal täglich das Placebopräparat verabreicht wurde.

Unmittelbar vor der Verabreichung der Arzneimittelzubereitungen, sowie nach 2, 4  
5 und 6 Wochen (6 Wochen nur bei der Verumgruppe) wurde den Probanden eine Blutprobe entnommen und ein sogenanntes Biagram (ausgewertet mit BIA AKERN/FRESENIUS BC3GERM 1.1) erstellt. Im Blutbild wurden wesentliche Parameter wie Natrium, Kalium, Calcium, Phosphat, Eisen, Bilirubin, Harnsäure, Harnstoff, Kreatinin, Protein total, Albumin, Albumin/Globulin Quotient, GOT,  
10 GPT, Gamma-GT, alkalische Phosphatase, Cholinesterase, Laktatdehydrogenase, Amylase, Cholesterin, Triglyceride, HDL-Cholesterin, Gesamtcholesterin/HDL-Quotient, LDL-Cholesterin und Testosteron bestimmt. Für das Biagram wurden die Werte für Gesamtkörperwasser, Anteile intra- und extrazellulärem Körperwasser, Magermasse, Fettanteil, Körperzellmasse, Magermasse/Fett-Verhältnis, Body  
15 Mass Index, sowie die Körperzellmasse bestimmt.

Es zeigte sich nun, dass alle Werte, mit Ausnahme von der Magermasse, der Fettmasse sowie des Magermasse/Fettmasse-Verhältnisses in der Placebogruppe, unverändert oder nahezu unverändert blieben. Hingegen änderten sich die  
20 drei erwähnten Parameter in der Verumgruppe deutlich: die Magermasse nahm zu, während die Fettmasse abgebaut wurde, womit sich auch das Magermasse/Fettmasse-Verhältnis veränderte. Die prozentualen Veränderungen sind in den Tabellen 1 bis 3 zusammengefasst. Dieser Befund erstaunt um so mehr, als die Probanden schon vor der Studie in einem Zustand der optimalen Leistungsfähigkeit waren und diesen Zustand bei gleichbleibender Lebensweise noch gesteigert  
25 werden konnte.

Tabelle 1

Prozentuale Zunahme der Magermasse (t=0 ist 0%)

Woche	Verum	Placebo
	Durchschnitt	Durchschnitt
0	0 %	0 %
2	+0,68 %	+0,39 %
4	+1,92 %	+0,41 %
6	+2,04 %	----

5 Tabelle 2

Prozentuale Abnahme der Fettmasse (t=0 ist 0%)

Woche	Verum	Placebo
	Durchschnitt	Durchschnitt
0	0 %	0 %
2	-5,28 %	+3,37 %
4	-15,50 %	-3,54 %
6	-15,60 %	----

Tabelle 3

10 Prozentuale Zunahme der Magermasse im Verhältnis zur Fettmasse (t=0 ist 0%)

Woche	Verum	Placebo
	Durchschnitt	Durchschnitt
0	0 %	0 %
2	+6,66 %	+0,44 %
4	+22,76 %	+4,32 %
6	+21,16 %	----

Die vorliegende Erfindung wird durch die folgenden Beispiele weiter veranschaulicht.

[Avicel PH 102 (mikrokristalline Cellulose; FMC Corp.), Explotab (Natriumstärkeglykolat; Mendell, Patterson, New York), Syloid 244 (Silicagel; W.R. Grace/Davison Chemical Div., Baltimore), Cutina HR (Wachsgemisch, ethoxylierte Ester; Henkel), Polysorbat 80 (Polyoxyethylensorbitanester; ICI), Kollidon K30 (Polyvinylpyrrolidon oder Polyvidon oder PVP; BASF, U.K.) und Zitronenaroma 74940-51 (Gemisch natürlicher Aromen mit Maltodextrin und Zucker; Givaudan, Schweiz) sind Handelsprodukte. Temperaturen sind in Celsiusgraden angegeben.]

Beispiel 1: Feste Lösung von Kreatin und Carnitin

Herstellung einer festen Lösung von Kreatin und Carnitin:

15	Kreatin	15 g
	Carnitin	15 g
	Gelatine	30 g
	Wasser, dest.	500 ml

20 Alle Inhaltstoffe werden in den Rotationsverdampfer (Rotavapor, Büchi) gegeben, bei Stufe 4 im Wasserbad von 70°C gelöst und anschliessend eingedampft, bis eine gummiartige Masse entstanden ist. Die Masse wird in eine Reibschale überführt, im Vakuumtrockenschrank bei etwa 80°C getrocknet und anschliessend  
25 zerrieben.

Beispiel 2: Tabletten

Tabletten, enthaltend 100 mg Kreatin·H<sub>2</sub>O und 10 mg Mn-Aacetat·4H<sub>2</sub>O, können wie folgt hergestellt werden:

30 Zusammensetzung für 1 bzw. 1000 Tabletten:

		<u>mg/Tablette</u>	<u>g/1000 Tabletten</u>
5	Kreatin·H <sub>2</sub> O	100,0	100,0
	Mn-Acetat·4H <sub>2</sub> O	10,0	10,0
	Avicel PH 102	17,3	17,3
	Explotab	10,1	10,1
	Kollidon K30	6,0	6,0
	Syloid 244	0,6	0,6
10	Cutina HR	1,0	1,0
	Gesamt	145,0	145,0

Kreatin, Mn-Acetat, Avicel und Explotab werden innert 10 Minuten homogen vermischt, durch ein Sieb (710 µm) gerieben und nochmals durchgemischt. Das PVP wird als 20%ige Lösung dazugegeben, die Mischung wird gut durchgerührt und anschliessend durch ein Sieb (710 µm) gerieben. Das feuchte Granulat wird während 5 Stunden bei 45°C im Trockenschrank getrocknet und abermals gesiebt (710 µm). Syloid und Cutina werden homogen vermischt, gesiebt (710 µm) und mit dem trockenen Granulat homogen vermischt. Das fertige Granulat wird zu Tabletten verpresst (Tablettengewicht: 145 mg).

20

Beispiel 3: Trinkgranulat

Ein Granulat zum Auflösen oder Suspendieren in Wasser oder sonstigen Getränken kann wie folgt hergestellt werden:

Zusammensetzung für 1 Sachet à 15 g Trinkgranulat (= 1 Verabreichungsdosis) bzw. 40 Sachets (=600 g Granulat)

		<u>mg/Sachet</u>	<u>g/40 Sachets</u>
30	Zn-Acetat·2H <sub>2</sub> O	100,6	4,024
	Mn-Acetat·4H <sub>2</sub> O	44,6	1,784
	Mg-Acetat·4H <sub>2</sub> O	1'763,1	70,524
	Glycerin-Phosphat·2H <sub>2</sub> O, Ca-Salz	2'000,0	80,000
	Kreatin·H <sub>2</sub> O	3'400,0	136,000

	Lactose·H <sub>2</sub> O	611,9	24,476
	Zitronensäure·H <sub>2</sub> O	1'200,0	48,000
	Zucker (pulveris)	4'800,0	192,000
	Kollidon K 30	412,5	16,500
5	Polysorbat 80	275,0	11,000
	Zitronenaroma 74940-51	392,3	15,692
		-----	-----
	Gesamt	15'000,0	600,000

- 10 Granulierlösung: 82,5 g Isopropanol und 11,0 g Polysorbat 80 werden gemischt.  
16,5 g Kollidon K30 wird darin gelöst.
- Wirkstoffgranulat: Zn-Aacetat, Mn-Aacetat, Mg-Aacetat, Ca-Glycerin-Phosphat, Kreatin, Lactose, Zitronensäure und Zucker werden gemäss Rezeptur eingewogen, während 5 Minuten zusammen gemischt, gesiebt (1 mm), dann weitere 5 Minuten
- 15 gemischt. 110 g Granulierlösung werden unter Mischen in dünnem Strahl dazugegeben, sodass der Ansatz gleichmässig angefeuchtet wird. Die feuchte Mischung wird gesiebt (1 mm) und während 3 Stunden bei 45°C getrocknet. Nach dem Trocknen wird erneut gesiebt (1 mm).
- Trinkgranulat: Das Wirkstoffgranulat wird mit Zitronenaroma homogen vermischt
- 20 und in Sachets abgefüllt.

**Patentansprüche**

1. Arzneimittelzubereitungen, enthaltend Kreatin in Kombination mit mindestens einem Salz eines Metalls aus der Gruppe Calcium, Magnesium, Mangan oder Zink und physiologisch verträgliche Hilfsstoffe.  
5
2. Arzneimittelzubereitungen gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Salze mit anorganischen oder organischen Säuren gebildet werden.  
10
3. Arzneimittelzubereitungen gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Salze mit Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure gebildet werden.  
15
4. Arzneimittelzubereitungen gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Salze mit Essigsäure, Citronensäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Glycerinphosphorsäure oder Weinsäure gebildet werden.  
20
5. Arzneimittelzubereitungen gemäss einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass 10 bis 90 Gewichtsprozent Kreatin enthalten sind.  
25
6. Verwendung einer Arzneimittelzubereitung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass eine Dosierung von 50 mg bis 10 g Kreatin pro Tag appliziert wird.  
30
7. Verwendung einer Arzneimittelzubereitung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass eine Dosierung von 100 mg bis 5 g Kreatin pro Tag appliziert wird.
8. Verwendung einer Arzneimittelzubereitung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass eine Dosierung von 1 g bis 3 g Kreatin pro Tag appliziert wird.

9. Verwendung einer Arzneimittelzubereitung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5 zum Aufbau der Skelettmuskulatur und damit einhergehender Verbesserung der physischen Leistungsfähigkeit und des Ausdauervermögens und somit auch Verkürzung der Erholungsphasen nach körperlicher Belastung,  
5 nach postoperativem Muskelschwund, bei Myopathien und kachektischen Zuständen sowie zur positiven Veränderung des Magermasse/Fettkörper-Verhältnisses.
10. Verwendung einer Arzneimittelzubereitung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Vorbehandlung bei und während Herzoperationen, bei der Behandlung von Herzbeschwerden, Atmungsinsuffizienzen, Emphysemen, nach Operationen oder generell bei Unterernährung oder bei Fibromyalgien.  
15
11. Verwendung einer Arzneimittelzubereitung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, enthaltend essentielle Nahrungsmittelbestandteile zur Behebung von entsprechenden Mangelzuständen, sowie in Zeiten erhöhten Bedarfs infolge ausserordentlichen physischen Belastungen oder Krankheitszuständen.  
20
12. Verfahren zur Herstellung einer Arzneimittelzubereitung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass man Kreatin in Kombination mit mindestens einem Salz eines Metalls aus der Gruppe Calcium, Magnesium, Mangan oder Zink zusammen mit einem physiologisch verträglichen Hilfsstoff und gegebenenfalls mit einem anderen Wirkstoff oder mit anderen wichtigen Substanzen wie Fetten, Kohlenhydraten, Vitaminen, Elektrolyten, Spurenelementen, Aminosäuren, Peptiden oder Proteinen in an sich bekannter Weise mischt und durch Verpressen, Granulieren, Abfüllen in Kapseln oder Versetzen mit Gel- oder Salbengrundlagen zur transdermalen Applikation in eine der Anwendung gerechte Darreichungsform bringt.  
25

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No  
PCT/CH 97/00252

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 A61K33/32 A61K33/30 A61K33/06 A61K31/195

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 32 21 827 A (DSO PHARMACHIM) 15 December 1983 see abstract ---	1,2,5
A	GORDON A ET AL: "Creatine supplementation in chronic heart failure increases skeletal muscle creatine phosphate and muscle performance" CARDIOVASCULAR RESEARCH, 30 (3). 1995. 413-418., XP002042797 see abstract ---	1-12
A	WO 94 02127 A (HULTMAN ERIC ;HARRIS ROGER C (GB)) 3 February 1994 cited in the application see claims 1-4 -----	1-12

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*S\* document member of the same patent family

1

Date of the actual completion of the international search

7 October 1997

Date of mailing of the international search report

17.10.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patenttaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Leherte, C

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/CH 97/00252

### Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
**Remarks:** Although claim(s) 6-11 relate(s) to a method of treatment for the human/animal body, the search was carried out and was based on the cited effects of the compound/composition.
2.  Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

### Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

#### Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int'l Application No  
PCT/CH 97/00252

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 3221827 A	15-12-83	AU 562517 B AU 1543283 A EP 0098975 A JP 59062528 A	11-06-87 15-12-83 25-01-84 10-04-84
WO 9402127 A	03-02-94	AU 678559 B AU 4594893 A CA 2140768 A EP 0652748 A FI 950302 A JP 7509230 T NO 950250 A NZ 254307 A	05-06-97 14-02-94 03-02-94 17-05-95 24-01-95 12-10-95 23-01-95 20-12-96

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/CH 97/00252

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 6 A61K33/32 A61K33/30 A61K33/06 A61K31/195

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprästoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprästoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGEBEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 32 21 827 A (DSO PHARMACHIM) 15.Dezember 1983 siehe Zusammenfassung ---	1,2,5
A	GORDON A ET AL: "Creatine supplementation in chronic heart failure increases skeletal muscle creatine phosphate and muscle performance" CARDIOVASCULAR RESEARCH, 30 (3). 1995. 413-418., XP002042797 siehe Zusammenfassung ---	1-12
A	WO 94 02127 A (HULTMAN ERIC ;HARRIS ROGER C (GB)) 3.Februar 1994 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche 1-4 -----	1-12



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

- \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
  - \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
  - \*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
  - \*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
  - \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
  - \*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- \*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kolidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- \*V\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- \*W\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist
- \*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

1

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Abschlussdatum des Internationalen Recherchenberichts
7.Okttober 1997	17.10.97
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter  Leherte, C

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

nationales Aktenzeichen

PCT/CH 97/00252

**Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)**

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1.  Ansprüche Nr.  
weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu denen Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
**Bemerkung: Obwohl der(die) Anspruch(üche) 6-11**  
**sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen**  
**Körpers bezieht(en), wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich**  
**auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.**
2.  Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen,  
daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3.  Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

**Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)**

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1.  Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2.  Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3.  Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4.  Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

**Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs**

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Int. nationales Aktenzeichen

PCT/CH 97/00252

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 3221827 A	15-12-83	AU 562517 B AU 1543283 A EP 0098975 A JP 59062528 A	11-06-87 15-12-83 25-01-84 10-04-84
WO 9402127 A	03-02-94	AU 678559 B AU 4594893 A CA 2140768 A EP 0652748 A FI 950302 A JP 7509230 T NO 950250 A NZ 254307 A	05-06-97 14-02-94 03-02-94 17-05-95 24-01-95 12-10-95 23-01-95 20-12-96